



(19)

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 832 569 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des
Hinweises auf die Patenterteilung:
26.11.2003 Patentblatt 2003/48

(51) Int Cl.7: A23L 1/275

(21) Anmeldenummer: 97115588.2

(22) Anmeldetag: 09.09.1997

(54) **Herstellung von pulverförmigen, kaltwasserdispergierbaren Carotinoid-Zubereitungen und die Verwendung der neuen Carotinoid-Zubereitungen**

Preparing powdery carotenoide compounds dispersible in cold water and their use

Préparation de compositions de caroténoide poudreuses, dispersables à froid dans l'eau et leur usage

(84) Benannte Vertragsstaaten:
CH DE DK ES FR GB IT LI NL SE

• Bohn, Heribert
67319 Wattenheim (DE)
• Haberkorn, Herbert, Dr.
67269 Grünstadt (DE)
• Horn, Dieter, Dr.
69120 Heidelberg (DE)
• Lüdecke, Erik, Dr.
67112 Mutterstadt (DE)
• Rauschenberger, Volker, Dr.
67069 Ludwigshafen (DE)

(30) Priorität: 13.09.1996 DE 19637517

(56) Entgegenhaltungen:

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
01.04.1998 Patentblatt 1998/14

DE-A- 2 004 312 DE-A- 2 440 747
DE-A- 3 119 383 GB-A- 918 399
US-A- 4 726 955 US-A- 5 364 563

(73) Patentinhaber: BASF AKTIENGESELLSCHAFT
67056 Ludwigshafen (DE)

(72) Erfinder:
• Auweter, Helmut, Dr.
67117 Limburghof (DE)

EP 0 832 569 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingereicht, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von pulverförmigen, kaltwasserdispergierbaren Carotinoid-Zubereitungen dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) eine molekulardisperse Lösung eines Carotinoids gegebenenfalls zusammen mit einem Emulgator und/oder einem eßbaren Öl in einem flüchtigen, mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei höherer Temperatur herstellt und mit einer wässrigen Lösung eines Schutzkolloids versetzt, wobei die hydrophile Lösungsmittelkomponente in die wässrige Phase überführt wird und die hydrophobe Phase des Carotinoids als nanodisperse Phase entsteht,
- b) das so erhaltene Hydrosol bei einer Temperatur zwischen 40°C bis 90°C für eine Zeitdauer von 5 bis 24 Stunden tempert und
- c) das getemperte Hydrosol von dem Lösungsmittel und dem Wasser befreit und in ein wasserdispergierbares Trockenpulver überführt.

[0002] Ferner betrifft die Erfindung die so erhältlichen neuen Carotinoid-haltigen, kaltwasserdispergierbaren Trockenpulver, die je nach Herstellungsvariante unterschiedliche Farbwirkungen aufweisen.

[0003] Carotinoide bilden eine Gruppe von Farbpigmenten mit gelber bis roter Farbtonnuance, die in der Natur weitverbreitet vorkommen und vielen Nahrungsmitteln eine charakteristische Färbung verleihen. Als wichtigste Vertreter dieser Stoffklasse seien β -Carotin, β -Apo-8'-carotinal, Canthaxanthin und Citranaxanthin genannt. Sowohl für die Lebensmittel- und Futtermittelindustrie als auch für die pharmazeutische Technologie stellen diese synthetisch herstellbaren Substanzen z.B. als Ersatz für künstliche Farbstoffe wichtige Farbkörper dar und sind z.B. wegen ihrer Pro-Vitamin-A-Aktivität von Interesse. Daneben häufen sich die Hinweise, daß z.B. β -Carotin als Prophylaktikum gegen Krebserkrankungen wirksam ist.

[0004] Alle Carotinoide sind in Wasser unlöslich, während in Fetten und Ölen eine ebenfalls nur geringe Löslichkeit gefunden wird. Diese begrenzte Löslichkeit sowie die hohe Oxidationsempfindlichkeit stehen einer direkten Anwendung der relativ grobkörnigen bei der Synthese erhaltenen Produkte in der Einfärbung von Lebens- und Futtermitteln entgegen, da die Substanzen in grobkristalliner Form nur schlecht resorbiert werden und somit nur schlechte Färbungsergebnisse liefern. Diese für die praktische Verwendung der Carotinoide nachteiligen Effekte wirken sich insbesondere im wässrigen Medium aus, da sie darin gänzlich unlöslich sind.

[0005] Zur Verbesserung der Farbausbeuten und zur Erhöhung der Resorbierbarkeit bzw. Bioverfügbarkeit

sind verschiedene Verfahren beschrieben worden, die alle das Ziel haben, die Kristallgröße der Wirkstoffe zu verkleinern und auf einen Teilchengrößenbereich von kleiner 10 μm zu bringen.

- 5 [0006] Zahlreiche Methoden, u.a. beschrieben in Chima 21, 329 (1967), WO 91/06292 sowie in WO 94/19411, bedienen sich dabei der Vermahlung von β -Carotin mittels einer Kolloidmühle und erzielen damit Partikelgrößen von 2 bis 10 μm .
- 10 [0007] Daneben existieren eine Reihe von kombinierten Emulgier-/Sprühtrocknungsverfahren, wie sie z.B. in DE-A-12 11 911 oder in EP-A-0 410 236 beschrieben sind.
- 15 [0008] Gemäß der europäischen Patentschrift EP-B-0 065 193 erfolgt die Herstellung von feinverteilten, pulverförmigen Carotinoidpräparaten dadurch, daß man ein Carotinoid in einem flüchtigen, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 50°C und 200°C, gegebenenfalls unter erhöhtem
- 20 Druck, innerhalb einer Zeit von weniger als 10 Sekunden löst. Aus der erhaltenen molekulardispersen Lösung wird das Carotinoid durch sofortiges schnelles Mischen mit einer wässrigen Lösung eines Schutzkolloids bei Temperaturen zwischen 0°C und 50°C ausgefällt.
- 25 Man erhält so ein kolloid-disperses β -Carotin-Hydrosol mit orangegelber Farbnuance. Anschließende Sprühtrocknung der Dispersion liefert ein freifließendes Trockenpulver, das sich in Wasser unter Bildung einer klaren, gelborange gefärbten Dispersion löst.
- 30 [0009] Wie FIG. 1A zeigt, erhält man nach der oben beschriebenen Vorgehensweise eine nanopartikuläre Wirkstoffdispersion, die sich durch das abgebildete Absorptionsspektrum und den daraus resultierenden gelborangenen, karottenfarbenen Farbton sowie durch einen Gehalt an all-trans Isomeren von typischerweise 76% auszeichnet.
- 35 [0010] Für die Anwendung der Carotinoide im wässrigen Medium werden besonders hohe Anforderungen an die Konfektionierung gestellt. Eine möglichst feinverteilte Darreichung der Wirkstoffe ist dabei für die gewünschten Farbe- und Resorptionseigenschaften unbedingt erforderlich. Von großem Interesse sind Carotinoide mit einer breiten Variation an Färbeeigenschaften, verbunden mit einer guten Bioverfügbarkeit.
- 40 [0011] Es bestand daher die Aufgabe, ein Verfahren zur Herstellung von Carotinoiden in feinverteilter, pulverförmiger Form vorzuschlagen. Ferner sollten pulverförmige Carotinoid-Zubereitungen zur Verfügung gestellt werden, mit denen eine gezielte Farbwirkung eingestellt und zudem eine hohe Bioverfügbarkeit erzielt werden kann.
- 45 [0012] Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst mit einem Verfahren zur Herstellung von pulverförmigen, kaltwasserdispergierbaren Carotinoid-Zubereitungen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man
- 50
- 55 a) eine molekulardisperse Lösung eines Carotinoids gegebenenfalls zusammen mit einem Emulga-

a) eine molekulardisperse Lösung eines Carotinoids gegebenenfalls zusammen mit einem Emulga-

tor und/oder einem eßbaren Öl in einem flüchtigen, mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei höherer Temperatur herstellt und mit einer wäßrigen Lösung eines Schutzkolloids versetzt, wobei die hydrophile Lösungsmittelkomponente in die wäßrige Phase überführt wird und die hydrophobe Phase des Carotinoids als nanodisperse Phase entsteht,

b) das so erhaltene Hydrosol bei einer Temperatur zwischen 40°C bis 90°C für eine Zeitdauer von 5 bis 24 Stunden tempert und

c) das getemperte Hydrosol von dem Lösungsmittel und dem Wasser befreit und in ein wasserdispersierbares Trockenpulver überführt.

[0013] Die so erhältlichen Carotinoid-haltigen, kaltwasserdispersierbaren Trockenpulver lassen sich hervorragend zum Färben von Lebensund/oder Futtermitteln sowie als pharmazeutische Darreichungsform verwenden.

[0014] Schritt a) des erfindungsgemäßen Verfahrens kann im Prinzip wie in der EP-A-0 065 193 beschrieben durchgeführt werden, indem man das/die Carotinoid(e) gegebenenfalls zusammen mit einem Emulgator und/oder einem eßbaren Öl in einem flüchtigen, mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel bei höherer Temperatur, z.B. zwischen ca. 50°C und 240°C, insbesondere 100°C bis 200°C, vorzugsweise 140°C bis 180°C, gegebenenfalls unter erhöhtem Druck löst.

[0015] Da die Einwirkung hoher Temperaturen den gewünschten hohen all-trans Isomerenanteil herabsetzen kann, löst man das/die Carotinoid(e) möglichst rasch, beispielsweise im Sekundenbereich, z.B. in 0,1 bis 10 Sekunden, besonders bevorzugt in weniger als 1 Sekunde. Zur raschen Herstellung der molekulardispersen Lösung kann die Anwendung von erhöhtem Druck, z.B. im Bereich von 20 bar bis 80 bar, vorzugsweise 30 bis 60 bar vorteilhaft sein.

[0016] Die so erhaltene molekulardisperse Lösung versetzt man unmittelbar anschließend mit der gegebenenfalls gekühlten wäßrigen Lösung eines Schutzkolloids in der Weise, daß sich eine Mischungstemperatur von etwa 35°C bis 80°C einstellt. Dabei wird die hydrophile Lösungsmittelkomponente in die wäßrige Phase überführt und die hydrophobe Phase des/der Carotinoid (e) entsteht als nanodisperse Phase.

[0017] Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß sich, wie in FIG. 1B dargestellt, durch Tempern des Carotinoid-Hydrosols bei einer Temperatur von 40°C bis 90°C, vorzugsweise 50°C bis 70°C, die Absorption ins Kurzwellige verschiebt und man damit Farbtöne erzielen kann, die wesentlich gelber wirken als die der Ausgangsdispersion. Die cis-Isomerisierung schreitet dabei weiter fort, so daß z.B. nach 18-stündigem Tempern bei 60°C der Anteil der all-trans Konfiguration auf 60% gesunken ist. Man wird daher vorteilhafterweise den Tem-

pervorgang zeitlich so beschränken, daß mindestens 50% an all-trans Konfiguration vorliegt. Die Dauer des Temperns liegt bei etwa 5 bis 24, insbesondere 12 bis 18 Stunden.

5 [0018] Es wurde weiterhin erfindungsgemäß festgestellt, daß man den trans-Isomerisierungsgrad deutlich erhöhen kann, wenn man, wie in FIG. 1C gezeigt, die Wirkstoffdispersion vor dem oben beschriebenen Tempern auf 0 bis 30°C, bevorzugt auf 10°C bis 20°C, insbesondere auf 15°C abkühlt. Dieses Abkühlen kann vorteilhafterweise mittels eines Wärmeaustauschers erfolgen. Von dessen Kapazität und der Durchflußmenge wird die Dauer des Abkühlens abhängig sein. In der Regel wird für das Abkühlen ein Zeitraum von etwa 1 Minute bis etwa 5 Minuten ausreichend sein, insbesondere bei kontinuierlicher Fahrweise. Erwärmt man die Dispersion anschließend auf z.B. etwa 60°C, so beobachtet man unerwarteterweise eine Rückisomerisierung, die sogar über den ursprünglichen Isomerisierungsgrad hinaus auf 81% all-trans Isomeren fortschreitet. Der Anteil an cis-Isomeren beträgt nur noch 19%. Damit verbunden ist eine deutliche Verschiebung des Absorptionspektrums in den langwelligen Bereich. Somit können Farbtöne erzielt werden, die wesentlich stärker orange wirken als die der Ausgangsdispersion.

10 [0019] Aufgrund des höheren all-trans Anteils des Carotinoid-Trockenpulvers ist eine höhere Bioverfügbarkeit [Jensen et al., Nutr. Rep. Int., 35, 413 (1987); Gazziano et al. Am. J. Clin. Nutr., 61, 1242 (1995)] und damit eine bessere Farbausbeute dieser Wirkstoffzubereitung gegeben.

15 [0020] Gegenstand der Erfindung sind daher auch pulverförmige, kaltwasserdispersierbare Carotinoid-Zubereitungen, erhältlich nach den eingangs beschriebenen Verfahren, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen all-trans Isomerengehalt von mindestens 50% aufweisen.

20 [0021] Gegenstand der Erfindung sind außerdem pulverförmige, kaltwasserdispersierbare Carotinoid-Zubereitungen, erhältlich nach den eingangs beschriebenen Verfahren, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen all-trans Isomerengehalt von mindestens 75% aufweisen.

25 [0022] Beide Varianten des erfindungsgemäßen Verfahrens führen zu unterschiedlichen morphologischen Eigenschaften der präzipitierten Wirkstoffpartikel. So sind die gefällten Wirkstoffpartikel nach Tempern bei 40°C bis 90°C, insbesondere 50°C bis 70°C im wesentlichen sphärisch bei einem Durchmesser von typischerweise 200 nm.

30 [0023] Gemäß der Verfahrensvariante, nach der man das Hydrosol vor dem Tempern für mindestens 1 Minute auf eine Temperatur von 0°C bis 30°C abkühlt, wandeln sich die sphärischen Teilchen in längliche, prolate Teilchen um ("Kaffeebohnenstruktur") und weisen dabei typischerweise eine Länge von 200 bis 300 nm und eine Dicke von 100 bis 150 nm auf.

35 [0024] Die nach den erfindungsgemäßen Verfahrensvarianten hergestellten Trockenpulver zeigen im Rönt-

genbeugungsdiagramm überraschenderweise das in FIG. 2b dargestellte Phänomen. Am Beispiel einer 20 %igen β -Carotin-Formulierung ist zu erkennen, daß die Wirkstoffpartikel weitgehend röntgenamorph sind, d.h. der kristalline Anteil beträgt noch etwa 10%. Die beobachteten Röntgenreflexe weisen darüberhinaus auf eine Struktur hin, die mit der Kristallstruktur des kristallinen β -Carotins, dessen Röntgenbeugungsdiagramm in FIG. 2a abgebildet ist, nicht identisch ist. Analysen der Röntgenspektren der erfindungsgemäß hergestellten Wirkstoffpartikel zeigen, daß diesen Spektren eine Struktur mit mehr als zwei Molekülen in der Elementarzelle zugrunde liegen muß. Dagegen weist die bekannte Kristallstruktur des β -Carotins 2 Moleküle in der Elementarzelle auf.

[0025] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch pulverförmige, kaltwasserdispergierbare Carotinoid-Zubereitungen, erhältlich nach den eingangs beschriebenen Verfahren, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen röntgenamorphen Anteil zwischen 70 und 100% aufweisen und daß der verbleibende kristalline Anteil eine von der kristallinen Struktur des reinen Carotinoids abweichende Kristallmodifikation aufweist.

[0026] Eine hohe Amorphizität der Wirkstoffe im Trockenpulver läßt wiederum auf eine höhere Bioverfügbarkeit und Farbausbeute schließen.

[0027] Die Carotinoide, die bei der Durchführung der Erfindung eingesetzt werden können, sind die bekannten, zugänglichen, natürlichen oder synthetischen Vertreter dieser Klasse von Verbindungen, die als farbgebende Mittel brauchbar sind, z.B. β -Carotin, Lycopin, Bixin, Zeaxanthin, Cryptoxanthin, Citranaxanthin, Lutein, Canthaxanthin, Astaxanthin, β -Apo-4'-carotinal, β -Apo-8'-carotinal, β -Apo-12'-carotinal, β -Apo-8'-carotinsäure sowie Ester von hydroxy- und carboxyhaltigen Vertretern dieser Gruppe, z.B. die niederen Alkylester und vorzugsweise die Methyl- und Ethylester. Besonders bevorzugt werden die bisher technisch gut zugänglichen Vertreter wie β -Carotin, Canthaxanthin, Astaxanthin, β -Apo-8'-carotinal und β -Apo-8'-carotinsäureester verwendet.

[0028] Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens sind vor allem wassermischbare, thermisch stabile, flüchtige, nur Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff enthaltene Lösungsmittel wie Alkohole, Ether, Ester, Ketone und Acetale geeignet. Vorzugsweise werden Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, 1,2-Butandiol-1-methylether, 1,2-Propandiol-1-n-propylether oder Aceton verwendet. Allgemein verwendet man zweckmäßig solche Lösungsmittel, die mindestens zu 10% wassermischbar sind, einen Siedepunkt unter 200°C aufweisen und/oder weniger als 10 Kohlenstoffe haben.

[0029] Als Schutzkolloide werden beispielsweise Gelatine, Fischgelatine, Stärke, Dextrin, Pflanzenproteine, Pektin, Gummi-Arabikum, Kasein, Kaseinat oder Mischungen davon verwendet. Es können aber auch Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und

Alginate eingesetzt werden. Bezuglich näherer Einzelheiten wird auf R.A. Morton, *Fat Soluble Vitamins, Intern. Encyclopedia of Food and Nutrition*, Bd.9, Pergamon Press 1970, S. 128-131, verwiesen. Zur Erhöhung der mechanischen Stabilität des Endproduktes ist es zweckmäßig, dem Kolloid einen Weichmacher zuzusetzen, wie Zucker oder Zuckerkalkohole, z.B. Saccharose, Glucose, Lactose, Invertzucker, Sorbit, Mannit oder Glycerin, vorzugsweise 10 bis 150 Gew.%, besonders bevorzugt 20 bis 80 Gew.%, bezogen auf das/die Carotinoid(e), verwendet werden.

[0030] Unter Umständen kann es auch vorteilhaft sein, zusätzlich in der Lösungsmittel-Phase ein physiologisch zugelassenes Öl wie beispielsweise Sesamöl, Maiskeimöl, Baumwollsaatöl, Sojabohnenöl oder Erdnußöl sowie Ester mittelkettiger pflanzlicher Fettsäuren in einer Konzentration von 0 bis 500 Gew.%, vorzugsweise 10 bis 300 Gew.%, besonders bevorzugt 20 bis 100 Gew.%, bezogen auf das/die Carotinoid(e), zu lösen, das dann gemeinsam mit den Wirkstoffen und den genannten Zusatzstoffen beim Mischen mit der wässrigen Phase extrem feinteilig ausfällt wird.

[0031] Je nach Art und Menge des verwendeten Schutzkolloids erhält man eine tiefgefärbte viskose Flüssigkeit, die im Falle eines gelierfähigen Kolloids gelartig erstarrt. Die Entfernung des Lösungsmittels (Schritt c) kann je nach Siedepunkt in an sich bekannter Weise, z.B. durch Destillation, gegebenenfalls unter vermindertem Druck, oder durch Extraktion mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, erfolgen. In diesem Fall hat es sich als zweckmäßig und möglich erwiesen, das bei Verwendung von Isopropanol erhaltenen Azeotrop ohne Wasserentfernung unmittelbar als Lösungsmittel einzusetzen. Vorzugsweise erfolgt die Lösungsmittelabtrennung jedoch gemeinsam mit der Entfernung des Wassers durch Sprühtröcknung oder Sprühgranulation.

[0032] Man erhält ein Trockenpulver, das bei Verwendung eines wasserlöslichen Kolloids erneut in Wasser unter Erzielung einer gleichmäßigen Feinverteilung des Wirkstoffes im Korngrößenbereich kleiner 1 μm gelöst werden kann. Im photochemischen Stabilitätstest erweist sich das so erhaltene Wirkstoff-Hydrosol trotz der Feinverteilung als außerordentlich stabil.

[0033] Die erfindungsgemäßen Zubereitungen eignen sich aufgrund ihrer guten Kaltwasserdispergierbarkeit hervorragend als Lebensmittelfarbstoffe, speziell für Erfrischungsgetränke. Sie können auch anderen Lebensmitteln zugegeben werden, beispielsweise Backmischungen oder Puddingpulvern. Weiterhin eignen sich die Trockenpulver für die Herstellung von Präparaten zur Nahrungsergänzung mit Vitaminen im Human- und Tierbereich sowie für die Herstellung pharmazeutischer Präparate.

[0034] Im einzelnen kann man das erfindungsgemäße Verfahren beispielsweise mit einer Apparatur, wie sie in FIG. 3 schematisch dargestellt ist, wie folgt durchführen:

[0035] Die Apparatur gliedert sich in die Teile I bis V. Teil II ist der Hochtemperaturabschnitt, während in den übrigen Apparateiteilen die Temperaturen weniger als 90°C betragen.

[0036] Im Gefäß (1) wird eine Suspension des/der Carotinoid(e) in dem ausgewählten Lösungsmittel in Konzentrationen von 2 bis 40 Gew.%, bezogen auf die Mischung, gegebenenfalls unter Zusatz von 0,1 bis 40 Gew.% an Stabilisatoren, vorgelegt. Gefäß (2) enthält das Lösungsmittel ohne Beimischung des/der Carotinoids(e). Über die Pumpen (3) bzw. (4) werden die Wirkstoff-Suspension und das Lösungsmittel der Mischkammer (7) zugeführt, wobei das Mischungsverhältnis durch Wahl der jeweiligen Förderleistung der Pumpen vorgegeben werden kann und so gewählt wird, daß je nach Lösungsmittel und Verweilzeit eine Carotinoid-Konzentration in der Mischkammer von bis zu 10 Gew.% bezogen auf die Lösung, entsteht. Das Mischkammervolumen (7) ist so bemessen, daß bei der gewählten Förderleistung der Pumpen (3) und (4) die Verweilzeit in (7) vorzugsweise weniger als 1 Sekunde beträgt.

[0037] Das Lösungsmittel wird vor Eintritt in die Mischkammer über den Wärmeaustauscher (6) auf die gewünschte Temperatur gebracht, während die Wirkstoffsuspension durch Zuführung über die thermisch isolierte Zuleitung (5) bei Temperaturen unterhalb 80°C gehalten wird. Durch turbulente Mischung in (7) erfolgt im Temperaturbereich 50 bis 240°C, vor allem 100 bis 200°C, vorzugsweise jedoch bei 140 bis 180°C, die Lösung des Wirkstoffes und die erhaltene Lösung tritt über die Zuleitung (8) nach kurzer Verweilzeit, vorzugsweise von weniger als 1 Sekunde, in die zweite Mischkammer (11) ein, in der durch Zumischen von Wasser oder einer wässrigen Schutzkolloid-Lösung über die Pumpe (9) und die Zuleitung (10) die Ausfällung des Wirkstoffes in kolloiddisperser Form erfolgt. Über Leitung (12) wird sodann die feinteilige Wirkstoffdispersion über das Überdruckventil (13) ausgetragen und dem Vorratsgefäß (14) zugeführt. Zur Erzielung einer möglichst hohen Wirkstoffkonzentration kann die Dispersion über die Saugleitung (15) im Kreis geführt werden.

[0038] Aus dem Vorratsgefäß (14) wird die Wirkstoffdispersion mit einer Temperatur zwischen 35 und 80°C, vorzugsweise zwischen 40 und 60°C über die Pumpe (17), Leitung (16) und den Wärmeaustauscher (18) in den Behälter (19) gefördert. Je nach der gewünschten Produktqualität wird die Temperatur der Wirkstoffdispersion im Wärmeaustauscher (18) entweder bei 35 bis 80°C, vorzugsweise bei 40 bis 60°C gehalten, oder für eine Zeit von mindestens 1 Minute, vorzugsweise 5 Minuten auf 0 bis 30°C, vorzugsweise ca. 15°C, abgesenkt. Vom Behälter (19) aus wird die Dispersion über die Zuleitung (20) und über die Pumpe (21) durch den Wärmeaustauscher (22) in das Gefäß (23) gefördert. Im Wärmeaustauscher (22) erfolgt eine Erwärmung auf insbesondere 50°C bis 70°C, vorzugsweise auf ca. 60°C. Zur Erzielung einer Temperzeit von 5 bis 24 Stunden, vorzugsweise 12 bis 18 Stunden, kann die Disper-

sion über die Saugleitung (24) im Kreis geführt werden.

[0039] Aus der Dispersion kann ein pulverförmiges Präparat in an sich bekannter Weise, z.B. gemäß den Angaben der DE-A-25 34 091 durch Sprühtrocknung oder durch Sprühkühlung oder durch Einhüllung der Teilchen, Abtrennen und Trocknen im Wirbelbett erfolgen.

[0040] In den nachfolgenden Beispielen wird die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens näher erläutert.

Beispiel 1:

[0041] 63 g β -Carotin (grobkristalline Syntheseware) und 25 g Pflanzenöl wurden in einer Lösung von 11 g dl- α -Tocopherol und 21 g Ascorbylpalmitat in 250 g Isopropanol bei 25°C suspendiert und bei einer Mischungstemperatur von 175°C mit 560 g Isopropanol/Wasser (88/12) in der Mischkammer (7) (Fig. 3) bei einer Verweilzeit von 0,4 Sekunden gemischt. Die dabei entstandene molekulardisperse Lösung wurde unmittelbar anschließend über die Zuleitung (8) der Mischkammer (11) zugeführt, in der durch Vermischen mit 5600 g einer wässrigen Gelatinelösung, die neben 170 g Gelatine, 285 g Zucker enthielt, das β -Carotin in kolloiddisperser Form bei einer Temperatur von 45°C ausfiel. Der gesamte Prozeß erfolgte unter Einstellung des Druckbegrenzungsventils (13) auf 30 bar, um eine Verdampfung des Lösungsmittels während der Feinverteilung zu vermeiden.

[0042] Die im Auffanggefäß (14) erhaltene kolloid-disperse β -Carotin-Dispersion wurde ohne vorherige Abkühlung im Wärmeaustauscher (22) auf 60°C erwärmt und 18 Stunden bei dieser Temperatur getempert, wodurch man eine kolloid-disperse β -Carotin-Dispersion mit gelber Farbtonnuance erhielt.

[0043] Durch Sprühtrocknung der Dispersion wurde ein freifließendes Trockenpulver erhalten, das sich in Wasser unter Bildung einer klaren, gelb gefärbten Dispersion löst.

Beispiel 2:

[0044] Wie in Beispiel 1 beschrieben, wurde β -Carotin in kolloiddisperser Form ausgefällt. Die im Auffanggefäß (14) erhaltene β -Carotin-Dispersion wurde im Wärmeaustauscher (18) (Fig. 3) auf 15°C abgekühlt und 5 Minuten bei 15°C thermostabilisiert. Anschließend erfolgte mittels Wärmeaustauscher (22) das 18-stündige Tempern der Dispersion bei 60°C, wodurch man eine kolloid-disperse β -Carotin-Dispersion mit orangener Farbtonnuance erhielt.

[0045] Durch Sprühtrocknung der Dispersion wurde ein freifließendes Trockenpulver erhalten, das sich in Wasser unter Bildung einer klaren, orange gefärbten Dispersion löst.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von pulverförmigen, kaltwasserdispergierbaren Carotinoid-Zubereitungen dadurch gekennzeichnet, daß man

5 a) eine molekulardisperse Lösung eines Carotinoids gegebenenfalls zusammen mit einem Emulgator und/oder einem eßbaren Öl in einem flüchtigen, mit Wasser mischbaren, organischen Lösungsmittel bei höherer Temperatur herstellt und mit einer wäßrigen Lösung eines Schutzkolloids versetzt, wobei die hydrophile Lösungsmittelkomponente in die wäßrige Phase überführt wird und die hydrophobe Phase des Carotinoids als nanodisperse Phase entsteht,

10 b) das so erhaltene Hydrosol bei einer Temperatur zwischen 40°C bis 90°C für eine Zeitspanne von 5 bis 24 Stunden tempert und

15 c) das getemperte Hydrosol von dem Lösungsmittel und dem Wasser befreit und in ein wasserdispergierbares Trockenpulver überführt.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die molekulardisperse Carotinoldlösung bei Temperaturen von 50°C bis 240°C herstellt und unmittelbar anschließend mit der wäßrigen Lösung des Schutzkolloids versetzt, wobei sich eine Mischungstemperatur von etwa 35°C bis 80°C einstellt.

25 3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man das Hydrosol vor dem Tempern in Schritt b) für eine Zeitspanne von 1 bis 5 Minuten auf eine Temperatur von 0°C bis 30°C abkühlt.

30 4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man in Schritt a) eine molekulardisperse Lösung, enthaltend das/die Carotinoid(e) und einen Emulgator im Mengenverhältnis 0 bis 200 Gew.-%, bezogen auf das/die Carotinoid(e) herstellt.

35 5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man in Schritt a) eine molekulardisperse Lösung, enthaltend das/die Carotinoid(e) und ein eßbares Öl im Mengenverhältnis 0 bis 500 Gew.-%, bezogen auf das/die Carotinoid(e) herstellt.

40 6. Pulverförmige, kaltwasserdispergierbare Carotinoid-Zubereitungen, erhältlich nach einem Verfahren, definiert gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein eßbares Öl in einer

45 Konzentration von 20 bis 100 Gew.-%, bezogen auf das Carotinoid enthalten.

50 7. Pulverförmige, kaltwasserdispergierbare Carotinoid-Zubereitungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen röntgenamorphen Anteil zwischen 70 und 100 % aufweisen und daß der verbleibende kristalline Anteil eine von der kristallinen Struktur des reinen Carotinoids abweichende Kristallmodifikation aufweist.

55 8. Pulverförmige, kaltwasserdispergierbare Carotinoid-Zubereitungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen all-trans Isomerengehalt von mindestens 50% aufweisen.

60 9. Verwendung der pulverförmigen, kaltwasserdispergierbaren Carotinoid-Zubereitungen, definiert gemäß den Ansprüchen 6 bis 8 als Zusatz zu Lebensmitteln, Pharmazeutika und/oder Tierfuttermitteln.

Claims

25 1. A process for producing carotenoid preparations in the form of coldwater-dispersible powders, which comprises

5 a) preparing a molecular-disperse solution of a carotenoid, with or without an emulsifier and/or an edible oil, in a volatile, water-miscible, organic solvent at elevated temperature and adding therein an aqueous solution of a protective colloid, whereupon the hydrophilic solvent component is transferred into the aqueous phase, and the hydrophobic phase of the carotenoid results as nanodisperse phase,

10 b) heating the resulting hydrosol at from 40°C to 90°C for a period of from 5 to 24 hours and

15 c) removing the solvent and the water from the heated hydrosol, and converting it into a water-dispersible dry powder.

20 2. A process as claimed in claim 1, wherein the molecular-disperse carotenoid solution is prepared at from 50°C to 240°C and, immediately thereafter, the aqueous solution of the protective colloid is added, whereupon the temperature of the mixture adjusts itself to about 35°C to 80°C.

25 3. A process as claimed in claims 1 and 2, wherein the hydrosol is, before the heating in step b), cooled to from 0°C to 30°C for a period of from 1 to 5 minutes.

30 4. A process as claimed in any of claims 1 to 3, wherein a molecular-disperse solution comprising the car-

otenoid(s) and an emulsifier in an amount of from 0 to 200% of the weight of the carotenoid(s) is prepared in step a).

5. A process as claimed in any of claims 1 to 4, where- in a molecular-disperse solution comprising the car- otenoid(s) and an edible oil in an amount of from 0 to 500% of the weight of the carotenoid(s) is pre- pared in step a).

6. A carotenoid preparation in the form of a coldwater- dispersible powder, obtainable by a process as de- fined in any of claims 1 to 5, which comprises an edible oil in a concentration of from 20 to 100% of the weight of the carotenoid.

7. A carotenoid preparation in the form of a coldwater- dispersible powder as claimed in claim 6, wherein the X-ray amorphous content is from 70 to 100%, and wherein the remaining crystalline content has a crystal modification differing from the crystal structure of the pure carotenoid.

8. A carotenoid preparation in the form of a coldwater- dispersible powder as claimed in claim 6, which has an all-trans isomer content of at least 50%.

9. The use of a carotenoid preparation in the form of a coldwater-dispersible powder as defined in any of claims 6 to 8 as additive to pharmaceuticals or hu- man or animal foods.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

dispersion moléculaire à des températures de 50°C à 240°C et on y ajoute ensuite directement la solu- tion aqueuse du colloïde protecteur, tandis qu'il s'établit une température de mélange d'environ 35°C à 80°C.

3. Procédé selon les revendications 1 et 2, **caractérisé par le fait qu'on refroidit l'hydrosol avant la trempe dans l'étape b)** pendant une durée de 1 à 5 mi- nutes, à une température de 0°C à 30°C.

4. Procédé selon les revendications 1 à 3, **caractérisé par le fait qu'on prépare dans l'étape a)** une solu- tion en dispersion moléculaire, contenant le/les ca- roténoïde(s) et un émulsifiant dans le rapport de quantités de 0 à 200 % en poids, par rapport au(x) caroténoïde(s).

5. Procédé selon les revendications 1 à 4, **caractérisé par le fait qu'on prépare dans l'étape a)** une solu- tion en dispersion moléculaire, contenant le/les ca- roténoïde(s) et une huile comestible dans le rapport de quantités de 0 à 500 % en poids, par rapport au (x) caroténoïde(s).

6. Compositions de caroténoïdes pulvérulentes, dis- persables à froid dans l'eau, pouvant être obtenues par un procédé défini selon les revendications 1 à 5, **caractérisées par le fait qu'elles contiennent une huile comestible dans une concentration de 20 à 100 % en poids, par rapport au caroténoïde.**

7. Compositions de caroténoïdes pulvérulentes, dis- persables à froid dans l'eau selon la revendication 6, **caractérisées par le fait qu'elles présentent une fraction amorphe aux rayons X comprise entre 70 et 100 %, et que la fraction cristallisée restante pré- sente une modification de cristaux s'écartant de la structure cristalline du caroténoïde pur.**

8. Compositions de caroténoïdes pulvérulentes, dis- persables à froid dans l'eau selon la revendication 6, **caractérisées par le fait qu'elles présentent une teneur en isomère tout-trans d'au moins 50 %.**

9. Utilisation des compositions de caroténoïdes pulvérulentes, dispersables à froid dans l'eau, définies selon les revendications 6 à 8, comme additif pour des aliments, des produits pharmaceutiques et/ ou des aliments pour animaux.

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85

86

87

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

150

151

152

153

154

155

156

157

158

159

160

161

162

163

164

165

166

167

168

169

170

171

172

173

174

175

176

177

178

179

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

200

201

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266

267

268

269

270

271

272

273

274

275

276

277

278

279

280

281

282

283

284

285

286

287

288

289

290

291

292

293

294

295

296

297

298

299

300

301

302

303

304

305

306

307

308

309

310

311

312

313

314

315

316

317

318

319

320

321

322

323

324

325

326

327

328

329

330

331

332

333

334

335

336

337

338

339

340

341

342

343

344

345

346

347

348

349

350

351

352

353

354

355

356

357

358

359

360

361

362

363

364

365

366

367

368

369

370

371

372

373

374

375

376

377

378

379

380

381

382

383

384

385

386

387

388

389

390

391

392

393

394

395

396

397

398

399

400

401

402

403

404

405

406

407

408

409

410

411

412

413

414

415

416

417

418

419

420

421

422

423

424

425

426

427

428

429

430

431

432

433

434

435

436

437

438

439

440

441

442

443

444

445

446

447

448

449

450

451

452

453

454

455

456

457

458

459

460

461

462

463

464

465

466

467

468

469

470

471

472

473

474

475

476

477

478

479

480

481

482

483

484

485

486

487

488

489

490

491

492

493

494

495

496

497

498

499

500

501

502

503

504

505

506

507

508

509

510

511

512

513

514

515

516

517

518

519

520

521

522

523

524

525

526

527

528

529

530

531

532

533

534

535

536

537

538

539

540

541

542

543

544

545

546

547

548

549

550

551

552

553

554

555

556

557

558

559

5510

5511

5512

5513

5514

5515

5516

5517

5518

5519

5520

5521

5522

5523

5524

5525

5526

5527

5528

5529

5530

5531

5532

5533

5534

5535

5536

5537

5538

5539

5540

5541

5542

5543

5544

5545

5546

5547

5548

5549

5550

5551

5552

5553

5554

5555

5556

5557

5558

5559

5560

5561

5562

5563

5564

5565

5566

5567

5568

5569

55610

55611

55612

55613

55614

55615

55616

55617

55618

55619

55620

55621

55622

55623

55624

55625

55626

55627

55628

55629

55630

55631

55632

55633

55634

55635

55636

55637

55638

55639

55640

55641

55642

55643

55644

55645

55646

55647

55648

55649

55650

55651

55652

55653

55654

55655

55656

55657

55658

55659

55660

55661

55662

55663

55664

55665

55666

55667

55668

55669

55670

55671

55672

55673

55674

55675

55676

55677

55678

55679

55680

55681

55682

55683

55684

55685

55686

55687

55688

55689

55690

55691

55692

55693

55694

55695

55696

55697

55698

55699

556100

556101

556102

556103

556104

556105

556106

556107

556108

556109

556110

556111

556112

556113

556114

556115

556116

556117

556118

556119

556120

556121

556122

556123

556124

556125

556126

556127

556128

556129

556130

556131

556132

556133

556134

556135

556136

556137

556138

556139

556140

556141

556142

556143

556144

556145

556146

556147

556148

556149

556150

556151

556152

556153

556154

556155

556156

556157

556158

556159

556160

556161

556162

556163

556164

556165

556166

556167

556168

556169

556170

556171

556172

556173

556174

556175

556176

556177

556178

556179

556180

556181

556182

556183

556184

556185

556186

556187

556188

556189

556190

556191

556192

556193

556194

556195

556196

556197

556198

556199

556200

556201

556202

556203

556204

556205

556206

556207

556208

556209

556210

556211

556212

556213

556214

556215

556216

556217

556218

556219

556220

556221

556222

556223

556224

556225

556226

556227

556228

556229

556230

556231

556232

556233

556234

556235

556236

556237

556238

556239

556240

556241

556242

556243

556244

556245

556246

556247

556248

556249

556250

556251

556252

556253

556254

556255

556256

556257

556258

556259

556260

556261

556262

556263

556264

556265

556266

556267

556268

556269

556270

556271

556272

556273

556274

556275

556276

556277

556278

556279

556280

556281

556282

556283

556284

556285

556286

556287

556288

556289

556290

556291

556292

556293

556294

556295

556296

556297

556298

556299

556300

556301

556302

556303

556304

556305

556306

556307

556308

556309

556310

556311

556312

556313

556314

556315

556316

556317

556318

556319

556320

556321

556322

556323

556324

556325

556326

556327

556328

556329

556330

556331

556332

556333

556334

556335

556336

556337

556338

556339

556340

556341

556342

556343

556344

556345

556346

556347

556348

556349

556350

556351

556352

556353

556354

556355

556356

556357

556358

556359

556360

556361

556362

556363

556364

556365

556366

556367

556368

556369

556370

556371

556372

556373

556374

556375

556376

556377

556378

556379

556380

556381

556382

556383

556384

556385

556386

556387

556388

556389

556390

556391

556392

556393

556394

556395

556396

556397

556398

556399

556400

556401

556402

556403

556404

556405

556406

556407

556408

556409

556410

556411

556412

556413

556414

556415

556416

556417

556418

556419

556420

556421

556422

556423

556424

556425

556426

556427

556428

556429

556430

556431

556432

556433

556434

556435

556436

556437

556438

556439

556440

556441

556442

556443

556444

556445

556446

556447

556448

556449

556450

556451

556452

556453

556454

556455

556456

556457

556458

556459

556460

556461

556462

556463

556464

556465

556466

556467

556468

556469

556470

556471

556472

556473

556474

556475

556476

556477

556478

556479

556480

556481

556482

556483

556484

556485

556486

556487

556488

556489

556490

556491

556492

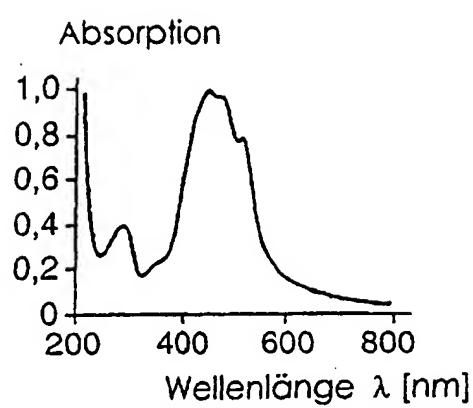
556493

556494

556495</

FIG.1

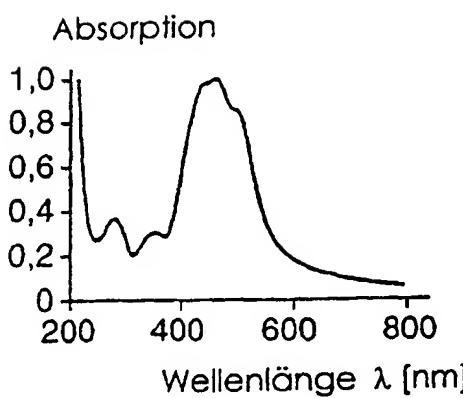
(A)



18h 60°C

1) 5 min 15°C
2) 18h 60°C

(B)



(C)

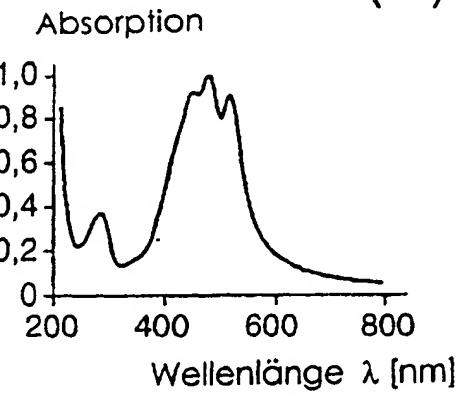


FIG.2

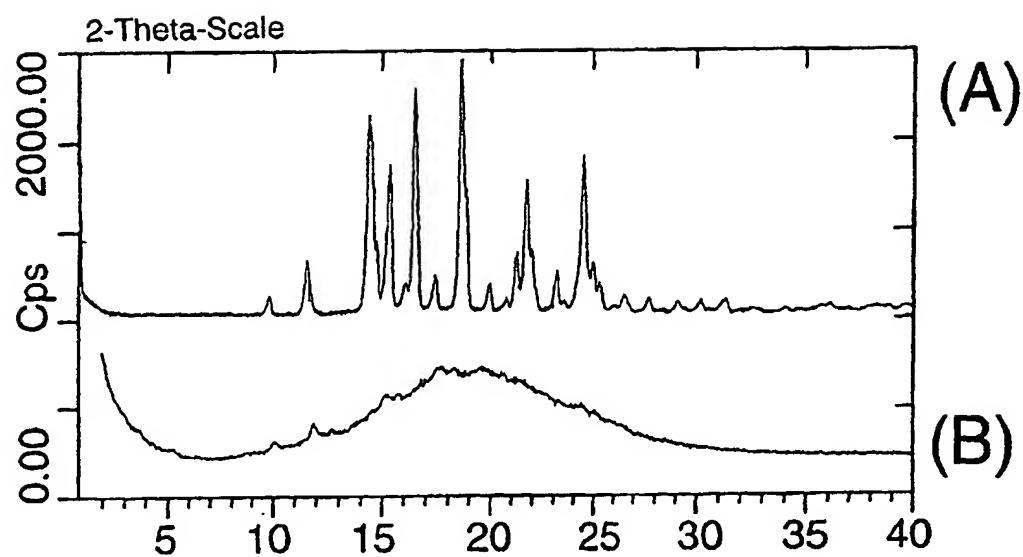


FIG.3

